

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Monofer 100 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar otopine sadrži 100 mg željeza u obliku željezove(III) derizomaltoze.

Ampula/bočica od 1 ml sadrži 100 mg željeza u obliku željezove(III) derizomaltoze.

Ampula/bočica od 2 ml sadrži 200 mg željeza u obliku željezove(III) derizomaltoze.

Ampula/bočica od 5 ml sadrži 500 mg željeza u obliku željezove(III) derizomaltoze.

Ampula/bočica od 10 ml sadrži 1000 mg željeza u obliku željezove(III) derizomaltoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Tamnosmeđa, neprozirna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monofer je indiciran za liječenje nedostatka željeza u sljedećim uvjetima:

- kada peroralni pripravci željeza nisu učinkoviti ili ne mogu biti primijenjeni
- kada postoji klinička potreba za brzom nadoknadom željeza.

Dijagnoza se mora temeljiti na laboratorijskim testovima.

4.2 Doziranje i način primjene

Pažljivo pratite bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom i nakon svake primjene lijeka Monofer. Monofer se smije primijeniti bolesnicima samo u slučaju kada je odmah dostupno osoblje obučeno za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju. Bolesnika se mora pratiti zbog moguće pojave nuspojave najmanje 30 minuta nakon svake injekcije lijeka Monofer (vidjeti dio 4.4).

Svaka intravenska primjena željeza povezana je s rizikom od reakcije preosjetljivosti. Stoga, kako bi se minimizirao rizik, broj pojedinačnih intravenskih primjena željeza treba biti sveden na minimum.

Doziranje

Doziranje lijeka Monofer odvija se u koracima: [1] utvrđivanje potrebe za željezom kod pojedinog bolesnika te [2] izračun i primjena doze/doza željeza. Ti se koraci mogu ponoviti nakon [3] procjene statusa nakon nadoknade željeza.

1. korak: Utvrđivanje potrebe za željezom

Potreba za željezom može se utvrditi uz pomoć pojednostavljene tablice (i) ili Ganzonijeve formule navedene u nastavku (ii).

Potreba za željezom izražena je u obliku elementarnog željeza u mg.

i. Pojednostavljena tablica:

Tablica 1. Pojednostavljena tablica

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Bolesnici tjelesne težine < 50 kg	Bolesnici tjelesne težine od 50 kg do <70 kg	Bolesnici tjelesne težine ≥70 kg
≥ 10	≥ 6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzonijeva formula:

Tablica 2. Ganzonijeva formula

potreba za željezom [mg željeza]	=	tjelesna težina ^(A) [kg]	x	(ciljni Hb ^(D) – izmjereni Hb) ^(B) [g/dl]	x	2,4	+	željezo za popunjavanje zaliha željeza ^(C) [mg željeza]
----------------------------------	---	-------------------------------------	---	-----------------------------------------------------------------	---	-----	---	--------------------------------------------------------------------

- (A) U pretilih bolesnika preporučuje se koristiti bolesnikovu idealnu tjelesnu težinu, a u trudnica težinu prije trudnoće. Za sve ostale bolesnike treba koristiti stvarnu tjelesnu težinu. Idealna tjelesna težina može se izračunati na više načina, npr. računanjem težine kod indeksa tjelesne mase 25, tj. idealna tjelesna težina = 25 * (visina u m)².
- (B) Da biste Hb [mM] pretvorili u Hb [g/dl] pomnožite Hb [mM] faktorom 1,61145.
- (C) Za osobu tjelesne težine iznad 35 kg, zalihe željeza iznose 500 mg ili više. Zalihe željeza od 500 mg su donja granica normale za sitne žene. U nekim se smjericama preporučuje primjena 10-15 mg željeza po kilogramu tjelesne težine.
- (D) Zadana ciljna vrijednost Hb u Ganzonijevoj formuli iznosi 15 g/dl. U posebnim slučajevima, kao što je trudnoća, razmotrite primjenu niže ciljne vrijednosti hemoglobina.

iii. Fiksna potreba za željezom:

Primjenjuje se fiksna doza od 1000 mg te se bolesnikove daljnje potrebe za željezom ponovno procjenjuju sukladno "3. koraku: Procjene statusa nakon nadoknade željeza". Za izračun potrebe za željezom u bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg koristite pojednostavljenu tablicu ili Ganzonijevu formulu.

2. korak: Izračun i primjena maksimalne doze željeza za pojedinog bolesnika:

Temeljem potrebe za željezom utvrđene na gore opisan način potrebno je primijeniti odgovarajuću dozu/doze lijeka Monofer, uzimajući u obzir sljedeće parametre:

Ukupna tjedna doza ne smije premašiti 20 mg željeza/kg tjelesne težine.

U pojedinačnoj infuziji lijeka Monofer ne smije se primijeniti više od 20 mg željeza po kg tjelesne težine.

U pojedinačnoj bolus injekciji lijeka Monofer ne smije se primijeniti više od 500 mg željeza.

3. korak: Procjene statusa nakon nadoknade željeza:

Ponovnu procjenu statusa, uključujući krvne pretrage, treba provesti kliničar na temelju stanja pojedinog bolesnika. Da bi se ocijenio učinak intravenske terapije željezom, vrijednost hemoglobina treba ponovno odrediti najmanje 4 tjedna nakon posljednje primjene lijeka Monofer, kako bi se

ostavilo dovoljno vremena za eritropoezu i apsorpciju željeza. U slučaju da je bolesniku potrebno daljnje nadomještanje željeza, potrebno je ponovno izračunati potrebu za željezom.

Djeca i adolescenti:

Ne preporučuje se primjena lijeka Monofer u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene:

Monofer se mora primijeniti intravenskim putem, injekcijom ili infuzijom.

Monofer se ne smije primijeniti istodobno s oralnim pripravcima željeza, jer bi apsorpcija željeza primijenjenog peroralnim putem mogla biti smanjena (vidjeti dio 4.5).

Intravenska bolus injekcija:

Monofer se može primijeniti intravenskom bolus injekcijom u dozi do 500 mg najviše tri puta tjedno uz brzinu primjene do 250 mg željeza u minuti. Može se primijeniti nerazrijeđen ili se može razrijediti u maksimalno 20 ml sterilne otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%).

Tablica 3: Brzine primjene intravenske bolus injekcije

Volumen lijeka Monofer	Ekvivalentna doza željeza	Brzina primjene / minimalno vrijeme primjene	Učestalost primjene
≤ 5 ml	≤ 500 mg	250 mg željeza/minuti	1-3 puta tjedno

Intravenska infuzija:

Potrebna doza željeza može se primijeniti jednokratnom infuzijom lijeka Monofer u dozi do 20 mg željeza po kg tjelesne težine ili tjednim infuzijama dok se ne primijeni ukupna potrebna doza željeza.

Ako potreba za željezom premašuje 20 mg željeza po kg tjelesne težine, doza se mora podijeliti u dvije primjene s razmakom od najmanje tjedan dana. Preporučuje se da u prvoj primjeni bolesnik dobije 20 mg željeza po kg tjelesne težine, kad god je to moguće. Ovisno o kliničkoj procjeni, s drugom primjenom može se pričekati do kontrolnih laboratorijskih pretraga.

Tablica 4: Brzine primjene intravenske infuzije

Doza željeza	Minimalno vrijeme primjene
≤ 1000 mg	Više od 15 minuta
> 1000 mg	30 minuta ili više

Monofer se može infundirati nerazrijeđen ili razrijeđen u sterilnoj 0,9%-tnoj otopini natrijevog klorida. Zbog stabilnosti se Monofer ne smije razrijediti do koncentracija manjih od 1 mg željeza po ml (ne uključujući volumen otopine željezove(III) derizomaltoze) te se nikada ne smije razrijediti u više od 500 ml otopine. Vidjeti dio 6.6.

Ubrizgavanje u uređaj za dijalizu:

Monofer se može primijeniti tijekom hemodijalize izravno u vensku liniju uređaja za dijalizu istim postupkom opisanim za intravensku bolus injekciju.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, lijek Monofer ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Poznata ozbiljna preosjetljivost na druge parenteralne pripravke željeza
- Anemija koja nije uzrokovana nedostatkom željeza (npr. hemolitička anemija)
- Prekomjerno nakupljanje željeza ili poremećaji u apsorpciji željeza (npr. hemokromatoza, hemosideroza)
- Dekompenzirana bolest jetre

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Parenteralno primijenjeni pripravci željeza mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne i potencijalno smrtonosne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Reakcije preosjetljivosti zabilježene su i nakon što su prethodne primjene parenteralnih pripravaka kompleksa željeza prošle bez problema. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Rizik je povećan u bolesnika s poznatim alergijama, uključujući alergije na lijekove te u bolesnika s teškom astmom, ekcemom ili drugom atopijskom alergijom u anamnezi.

Rizik od reakcija preosjetljivosti na parenteralne komplekse željeza povećan je i u bolesnika s imunološkim ili upalnim bolestima (npr. sistemskim eritemskim lupusom, reumatoidnim artritism).

Monofer se smije primijeniti bolesnicima samo u slučaju kada na raspolaganju odmah stoji osoblje obučeno za ocjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju. Svakog bolesnika treba pratiti zbog moguće pojave nuspojava najmanje 30 minuta nakon svake injekcije lijeka Monofer. Ako se tijekom primjene pojave reakcije preosjetljivosti ili znakovi nepodnošenja lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju uvijek mora biti oprema za kardiorespiratornu reanimaciju, kao i oprema za liječenje akutnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući otopinu adrenalina u omjeru 1:1000 za injiciranje. Po potrebi, treba primijeniti i dodatno liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima.

U bolesnika s kompenziranom jetrenom disfunkcijom, parenteralno željezo treba primijeniti samo nakon pažljive ocjene omjera koristi i rizika. Parenteralnu primjenu željeza treba izbjegavati u bolesnika s jetrenom disfunkcijom (vrijednosti alanin aminotransferaze i/ili aspartat aminotransferaze > 3 puta iznad gornje granice normale) kod koje je prekomjerno nakupljanje željeza faktor koji pridonosi nastupu bolesti, osobito kod kasne kožne porfirije (PCT). Preporučuje se pažljivo praćenje razine željeza kako bi se izbjeglo prekomjerno nakupljanje željeza.

Parenteralno željezo treba primjenjivati uz oprez u slučaju akutnih ili kroničnih infekcija.

Monofer se ne smije primjenjivati u bolesnika s bakterijemijom.

Ako se intravenska injekcija primijeni prebrzo, može doći do hipotenzivnih epizoda.

Potreban je oprez kod primjene lijeka Monofer kako ne bi došlo do paravenskog istjecanja. Paravensko istjecanje lijeka Monofer na mjestu injiciranja može izazvati iritaciju kože i potencijalno dugotrajnu promjenu boje kože (posmeđivanje) na mjestu injiciranja. U slučaju paravenskog istjecanja primjena lijeka Monofer mora se odmah prekinuti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao što je slučaj kod svih parenteralnih pripravaka željeza, apsorpcija oralnog željeza smanjena je kod njihove istodobne primjene.

Zabilježeno je da velike doze parenteralnog željeza (5 ml ili više) daju smeđu boju serumu iz uzorka krvi uzetog četiri sata nakon primjene.

Parenteralni pripravci željeza mogu uzrokovati lažno povišene vrijednosti bilirubina u serumu i lažno snižene vrijednosti kalcija u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje samo ograničeni podaci o uporabi lijeka Monofer u trudnica iz jednog ispitivanja na 100 trudnica. Prije primjene tijekom trudnoće potrebna je pažljiva ocjena omjera koristi i rizika. Anemija uslijed nedostatka željeza u prvom tromjesečju trudnoće u mnogim se slučajevima može liječiti oralnim pripravcima željeza. Liječenje lijekom Monofer mora se ograničiti na drugo i treće tromjesečje ako se procijeni da korist nadmašuje mogući rizik i za majku i za plod.

Kod primjene parenteralnih lijekova sa željezom tijekom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija. Ona je obično prolazna i posljedica je reakcije preosjetljivosti majke. Plod je potrebno pažljivo pratiti tijekom intravenske primjene parenteralnih lijekova sa željezom kod trudnica.

Dojenje

Kliničko ispitivanje pokazalo je da željezo iz lijeka Monofer u vrlo maloj količini prelazi u majčino mlijeko. Kod primjene lijeka Monofer u terapijskim dozama ne očekuje se učinak na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Monofer na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama liječenje lijekom Monofer nije utjecalo na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U tablici su prikazane nuspojave lijeka prijavljene tijekom liječenja lijekom Monofer u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Kod primjene parenteralnih pripravaka željeza mogu se javiti akutne teške reakcije preosjetljivosti. Najčešće se javljaju unutar prvih nekoliko minuta primjene lijeka i obično ih karakterizira nagla pojava otežanog disanja i/ili kardiovaskularni kolaps; prijavljeni su i smrtni slučajevi. Također se mogu javiti druge, manje teške manifestacije neposredne preosjetljivosti, kao što su urtikarija i svrbež. Kod primjene parenteralnih pripravaka željeza tijekom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija.

Kod intravenske primjene željeza može se javiti (manje često) Fishbane reakcija, koju karakteriziraju navale crvenila u licu te akutna bol i stezanje u prsnom košu i/ili leđima, ponekad praćeni dispnejom. Ove nuspojave mogu nalikovati ranim simptomima anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije. Potrebno je prekinuti infuziju i ocijeniti bolesnikove vitalne znakove. Ovi simptomi povlače se ubrzo nakon prekida primjene željeza. U pravilu se ne javljaju ponovno ako se primjena lijeka nastavi manjom brzinom infuzije.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena je i diskoloracija kože na udaljenom mjestu nakon intravenske primjene željeza.

Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10000 i <1/1000)	Nepoznata
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost, uključujući teške reakcije	anafilaktoidne/ anafilaktičke reakcije	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, parestezija, disgeuzija, zamagljen vid, gubitak svijesti, omaglica, umor	disfonija, napadaj, tremor, promijenjeno psihičko stanje	
Srčani poremećaji		tahikardija	aritmija	kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		bol u prsnom košu, dispneja, bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	bol u abdomenu, povraćanje, dispepsija, konstipacija, proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	pruritus, urtikarija, navala crvenila, znojenje, dermatitis	angioedem	diskoloracija kože na udaljenom mjestu
Poremećaji metabolizma i prehrane		hipofosfatemija		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, mialgija artralgijska, grčenje mišića		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja*	pireksija, zimica/drhtanje, infekcija, lokalni flebitis, ekfolijacija kože	malaksalost, bolest slična gripi**	
Pretrage		povišene vrijednosti jetrenih enzima		

*Uključuje sljedeće preferirane pojmove: eritem na mjestu primjene, oticanje, žarenje, bol, stvaranje modrica, promjenu boje, ektravazaciju, iritaciju, reakciju na mjestu injiciranja.

** Bolest slična gripi koja može nastupiti u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana.

Opis odabranih nuspojava

Kod primjene parenteralnih pripravaka željeza mogu se javiti i odgođene reakcije, koje mogu biti teške. Karakteriziraju ih artralgijska, mialgija i ponekad vrućica. Javljaju se u razdoblju od nekoliko sati

do četiri dana nakon primjene. Simptomi obično traju od dva do četiri dana i povlače se spontano ili nakon primjene običnih analgetika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Željezo(III) derizomaltoza sadržana u lijeku Monofer ima nisku razinu toksičnosti. Pripravak se dobro podnosi te postoji minimalan rizik od slučajnog predoziranja.

Predoziranje može uzrokovati nakupljanje željeza na mjestima za njegovu pohranu, što može dovesti do hemosideroze. Praćenje parametara željeza, kao što je serumski feritin, može pomoći u prepoznavanju nakupljanja željeza. Mogu se koristiti potporne mjere, kao što je primjena lijekova za keliranje željeza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: parenteralni pripravak željeza, ATK oznaka: B03AC

Monofer otopina za injekciju je koloid u kojem je željezo čvrsto vezano u sferoidne čestice željeza-ugljikohidrata.

Monofer sadrži željezo u kompleksu koji omogućuje kontrolirano i sporo oslobađanje bioraspoloživog željeza za proteine koji vežu željezo, uz neznatan rizik od slobodnog željeza.

Svaka se čestica sastoji od matriksa koji čine atomi željeza (III) i derizomaltoze prosječne molekularne težine 1000 Da i uske raspodjele molekularnih masa u kojoj gotovo uopće nema monosaharida ni disaharida.

Međunarodni nezaštićeni naziv: željezo(III) derizomaltoza (poznato i kao željezov (III) izomaltozid 1000).

Keliranje željeza (III) s ugljikohidratom česticama daje strukturu sličnu feritinu, za koju se pretpostavlja da ih štiti od toksičnosti nevezanog anorganskog željeza (III).

Željezo je raspoloživo u neionskom, vodotopivom obliku u vodenoj otopini pH vrijednosti između 5,0 i 7,0.

Dokaz terapijskog odgovora na Monofer primjetan je unutar nekoliko dana nakon primjene lijeka, a očituje se kao porast broja retikulocita. Zbog sporog otpuštanja bioraspoloživog željeza, feritin doseže vršnu vrijednost u serumu unutar nekoliko dana nakon intravenske primjene lijeka Monofer, a zatim se polagano vraća na početnu vrijednost nakon nekoliko tjedana.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Monofer ispitivala se u različitim terapijskim područjima u kojima je postojala potreba za intravenskom primjenom željeza radi zbrinjavanja nedostatka željeza. Najvažnija ispitivanja detaljnije su opisana u nastavku.

Anemija uslijed nedostatka željeza koja nije povezana s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB)

Ispitivanje P-Monofer-IDA-01 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u 511 bolesnika s anemijom uslijed nedostatka željeza koji su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka Monofer ili željezove saharoze. Žene su činile 90% bolesnika uključenih u ispitivanje. Doza lijeka Monofer određivala se prema pojednostavljenoj tablici opisanoj u dijelu 4.2, dok se doza željezove saharoze izračunavala pomoću Ganzonijeve formule i primjenjivala infuzijom u dozama od 200 mg. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika u kojih se vrijednost Hb-a povisila za ≥ 2 g/dl u odnosu na početak ispitivanja u bilo kojem trenutku između 1. i 5. tjedna. Primarnu mjeru ishoda postigao je veći udio bolesnika liječenih lijekom Monofer u odnosu na one liječene željezovom saharozom (68,5% naspram 51,6%; cjelokupna analizirana populacija, $p < 0,0001$).

Ispitivanje P-Monofer-IDA-03 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje provedeno u 1512 bolesnika s anemijom uslijed nedostatka željeza koji su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka Monofer u dozi od 1000 mg infuzijom u trajanju od 20 minuta (1009 ispitanika) ili željezove saharoze primijenjene višekratnim intravenskim injekcijama u dozi od 200 mg, do ukupne doze od 1000 mg (503 ispitanika). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena u vrijednosti Hb-a od početka ispitivanja do 8. tjedna te je iznosila 2,49 g/dl u skupini koja je primala Monofer i 2,49 g/dl u skupini koja je primala željezovu saharozu. Procijenjena razlika liječenja (95%-tni interval pouzdanosti) željezov izomaltozid - željezova saharoza iznosila je 0,00 g/dl [-0,13;0,13]. Pošto je donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti razlike liječenja bila iznad -0,5 g/dl, neinferiornost je zaključena. Za primarnu mjeru ishoda za sigurnost, ukupan broj od 3 ozbiljne ili teške reakcije preosjetljivosti koje su zahtjevale hitno liječenje u 989 ispitanika (0,3 %) prosuđene su i potvrđene u skupini koja je primala željezov izomaltozid od strane arbitražnog povjerenstva. 95%-tni interval pouzdanosti iznosio je [0,06 %;0,88 %] te kako je gornja granica bila < 3 %, primarni cilj za sigurnost smatran je ispunjenim. U skupini koja je primala željezovu saharozu, 2 ozbiljne ili teške reakcije preosjetljivosti koje su zahtjevale hitno liječenje u 494 ispitanika (0,4 %) prosuđene su i potvrđene od strane arbitražnog povjerenstva. Razlika u riziku između željezovog izomaltozida i željezove saharoze procijenjena je na -0,10 % [95% interval pouzdanosti: -0,91;0,71].

Nefrologija

Kronična bubrežna bolest neovisna o dijalizi

Ispitivanje P-Monofer-CKD-02 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u 351 bolesnika s nedostatkom željeza i kroničnom bubrežnom bolešću neovisnom o dijalizi, koji su randomizirani u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Monofer ili peroralnim željezovim sulfatom primijenjenim u dozi od 100 mg oralnog elementarnog željeza dvaput na dan (200 mg na dan) tijekom 8 tjedana. Bolesnici u skupini koja je primala Monofer randomizirani su za primjenu lijeka infuzijom u jednokratnoj dozi od 1000 mg ili bolusnim injekcijama u dozi od 500 mg lijeka. Monofer je u 4. tjednu bio neinferioran u odnosu na peroralno željezo ($p < 0,001$), a ujedno je održao superiorno povišenje vrijednosti Hb-a u odnosu na peroralno željezo od 3. tjedna do kraja ispitivanja nakon 8 tjedana ($p = 0,009$ u 3. tjednu).

Ispitivanje P-Monofer-CKD-04 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje provedeno u 1538 bolesnika s anemijom uslijed nedostatka željeza i kroničnom bubrežnom bolešću neovisnom o dijalizi koji su randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka Monofer u dozi od 1000 mg infuzijom u trajanju od 20 minuta (1027 ispitanika) ili željezove saharoze primijenjene višekratnim intravenskim injekcijama u dozi od 200 mg, do ukupne doze od 1000 mg (511 ispitanika). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena u vrijednosti Hb-a od početka ispitivanja do 8. tjedna te je iznosila 1,22 g/dl u skupini koja je primala Monofer i 1,14 g/dl u skupini koja je primala željezovu saharozu. Procijenjena razlika liječenja iznosila je 0,08 g/dl [95%-tni interval pouzdanosti: -0,06;0,23]. Pošto je donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti bila iznad -0,5 g/dl, neinferiornost je zaključena. Za primarnu mjeru ishoda za sigurnost, ukupan broj od 3 ozbiljne ili teške reakcije preosjetljivosti koje su zahtjevale hitno liječenje u 1019 ispitanika (0,3 %) prosuđene su i potvrđene u skupini koja je primala željezov izomaltozid od strane arbitražnog povjerenstva. 95%-tni interval pouzdanosti iznosio je [0,06 %;0,86 %] te kako je gornja granica bila < 3 %, primarni cilj za sigurnost smatran je ispunjenim. U skupini koja je primala željezovu saharozu, niti jedna ozbiljna ili teška

reakcija preosjetljivosti koja je zahtjevala hitno liječenje nije prosuđena i potvrđena od strane arbitražnog povjerenstva. Razlika u riziku između željezovog izomaltozida i željezove saharoze procijenjena je na 0,29 % [95% interval pouzdanosti: -0,19;0,77].

Kronična bubrežna bolest ovisna o dijalizi

Ispitivanje P-Monofer-CKD-03 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u 351 bolesnika na dijalizi, koji su randomizirani u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Monofer ili željezovom saharozom. Bolesnici su randomizirani za primanje lijeka Monofer u dozi od 500 mg jednokratnom injekcijom, lijeka Monofer u dozi od 500 mg podijeljenoj u više doza ili željezove saharoze u dozi od 500 mg podijeljenoj u više doza. Oba su liječenja pokazala sličnu djelotvornost te je više od 82% bolesnika postiglo vrijednost Hb-a unutar ciljnog raspona (neinferiornost, $p=0,01$).

Onkologija

Anemija povezana s rakom

Ispitivanje P-Monofer-CIA-01 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u 350 onkoloških bolesnika s anemijom, koji su randomizirani u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Monofer ili peroralnim željezovim sulfatom primijenjenim u obliku peroralnog elementarnog željeza u dozi od 100 mg dvaput na dan (200 mg na dan) tijekom 12 tjedana. Bolesnici u skupini koja je primala Monofer randomizirani su za primjenu lijeka infuzijom u jednokratnim dozama od najviše 1000 mg tijekom 15 minuta ili bolusnim injekcijama u dozi od 500 mg tijekom 2 minute. Primarna mjera ishoda bila je promjena koncentracija Hb-a od početka ispitivanja do 4. tjedna. Monofer je u 4. tjednu bio neinferioran u odnosu na peroralno željezo ($p<0,001$), a uz infuzije lijeka Monofer opažen je i brži nastup odgovora u smislu razine Hb-a.

Gastroenterologija

Upalna bolest crijeva

Ispitivanje P-Monofer-IBD-01 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano, multicentrično ispitivanje neinferiornosti provedeno u 338 bolesnika s upalnom bolešću crijeva koji su randomizirani u omjeru 2:1 za liječenje lijekom Monofer ili peroralnim željezovim sulfatom primijenjenim u dozi od 100 mg oralnog elementarnog željeza dvaput na dan (200 mg na dan) tijekom 8 tjedana. Bolesnici u skupini koja je primala Monofer randomizirani su za primjenu lijeka infuzijom u jednokratnim dozama od najviše 1000 mg tijekom 15 minuta ili bolusnim injekcijama u dozi od 500 mg tijekom 2 minute. Za izračun potrebne doze intravenskog željeza korištena je modificirana Ganzonijeva formula s ciljnom vrijednošću Hb-a od samo 13 g/dl, zbog čega je prosječna doza željeza iznosila 884 mg elementarnog željeza, dok se oralno željezo primjenjivalo u dozi od 200 mg peroralnog željezovog sulfata jedanput na dan tijekom 8 tjedana (ukupno 11 200 mg oralnog elementarnog željeza). Primarna mjera ishoda bila je promjena koncentracija Hb-a od početka ispitivanja do 8. tjedna. Bolesnici su imali blago do umjereno aktivnu bolest. Nije se mogla dokazati neinferiornost u promjeni vrijednosti Hb-a do 8. tjedna. Odnos između doze i odgovora opažen uz Monofer ukazuje na to da je u modificiranoj Ganzonijevoj formuli stvarna potreba za intravenskim željezom bila podcijenjena. Stopa odgovora u smislu razine Hb-a (porast razine Hb-a za ≥ 2 g/dl) iznosila je 93% u bolesnika koji su primali Monofer u dozi > 1000 mg.

Žensko zdravlje

Poslijeporođajno razdoblje

Ispitivanje P-Monofer-PP-01 bilo je otvoreno, usporedno, randomizirano ispitivanje provedeno u jednom centru, koje je obuhvatilo 200 zdravih žena s poslijeporođajnim krvarenjem većim od 700 ml i ≤ 1000 ml ili poslijeporođajnim krvarenjem većim od 1000 ml i razinom Hb-a $> 6,5$ g/dl izmjerenom > 12 sati nakon poroda. Žene su randomizirane u omjeru 1:1 za primjenu lijeka Monofer u jednokratnoj dozi od 1200 mg ili standardno liječenje. Primarna mjera ishoda bila je zbirna promjena rezultata za fizički umor unutar 12 tjedana nakon porođaja. Razlika u zbirnoj promjeni rezultata za fizički umor unutar 12 tjedana nakon porođaja iznosila je -0,97 ($p=0,006$) u korist lijeka Monofer.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Monofer sadrži željezo u čvrsto vezanom kompleksu koji omogućuje kontrolirano i sporo otpuštanje bioraspoloživog željeza za proteine koji vežu željezo, uz neznatan rizik od toksičnosti slobodnog željeza. Nakon primjene lijeka Monofer u jednokratnoj dozi od 100 do 1000 mg u farmakokinetičkim ispitivanjima, željezo primijenjeno injekcijom ili infuzijom izlučilo se iz plazme uz poluvijek u rasponu od 1 do 4 dana. Eliminacija željeza putem bubrega bila je zanemariva.

Nakon intravenske primjene, željezova(III) derizomaltoza brzo ulazi u stanice retikuloendotelnog sustava (RES), posebice u jetri i slezeni, odakle se željezo polagano otpušta.

Cirkulirajuće željezo iz plazme uklanjaju stanice retikuloendotelnog sustava u kojima se kompleks dijeli na svoje sastavnice: željezo i derizomaltozu. Željezo se odmah veže za raspoložive specifične proteine i stvara hemosiderin ili feritin, fiziološke oblike za pohranu željeza, a u manjoj se mjeri veže za prijenosnu molekulu transferin. Ovo željezo, koje je podložno fiziološkoj kontroli, nadoknađuje hemoglobin i iscrpljene zalihe željeza.

Željezo se iz tijela ne eliminira lako, a njegovo nakupljanje može biti toksično. Zbog veličine kompleksa Monofer se ne eliminira putem bubrega. Male količine željeza eliminiraju se u urin i stolicu.

Derizomaltoza se ili metabolizira ili izlučuje.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za komplekse željeza prijavljeno je da su teratogeni i embriocidni u neanemičnih gravidnih životinja kod primjene visokih pojedinačnih doza iznad 125 mg željeza po kg tjelesne težine. Najviša preporučena doza u kliničkoj primjeni je 20 mg željeza po kg tjelesne težine.

U ispitivanju plodnosti kod primjene lijeka Monofer u štakora, pri ispitivanim razinama doza nisu opaženi učinci na plodnost ženki, kao ni na reproduktivnu sposobnost te parametre spermatogeneze u mužjaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti ampula u pakiranju za prodaju
3 godine

Rok valjanosti bočica u pakiranju za prodaju
3 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika (nerazrijeđen lijek):

S mikrobiološkog stajališta, osim ako način otvaranja ne otklanja rizik od mikrobiološkog zagađenja, lijek treba odmah upotrijebiti.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije uporabe odgovornost su korisnika.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%):

S mikrobiološkog stajališta lijek treba odmah upotrijebiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja rekonstituirane i razrijeđene otopine vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena ampula tipa 1.

Veličine pakiranja: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Staklena bočica tipa 1 s čepom od klorobutilne gume i aluminijskom kapicom.

Veličine pakiranja: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe vizualno provjerite jesu li bočice/ampule oštećene te sadrže li talog. Upotrijebite samo one koje sadrže homogenu otopinu bez taloga.

Monofer je namijenjen za jednokratnu uporabu i svu neupotrijebljenu otopinu potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Monofer se smije miješati samo sa sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%). Ne smije se upotrijebiti nijedna druga intravenska otopina za razrjeđivanje. Ne smiju se dodavati nikakvi drugi lijekovi. Za upute za razrjeđivanje vidjeti dio 4.2.

Rekonstituiranu otopinu za injekciju potrebno je vizualno provjeriti prije upotrebe. Upotrijebite samo bistre otopine bez taloga.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-258767229

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.01.2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.07.2022.